

Laktatdynamik bei kritisch kranken Schockraumpatienten

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von Andre Kramer, geboren am 01.02.1988 in Leipzig

angefertigt in der Zentralen Notfallaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig

Betreuer: Privatdozent Dr. med. habil. Michael Bernhard

Professor Dr. med. André Gries

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 13.10.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Bibliografische Beschreibung	5
1. Einführung	7
1.1. Frühe Geschichte des Laktats	7
1.2. Biochemie des Laktatstoffwechsels	7
1.3. Laktat als Surrogatparameter bei kritisch kranken Patienten.....	10
2. Laktatdynamik	13
3. OBSERvE-Laktat-Studie.....	14
3.1. Hintergrund und Ziele	14
3.2. Studiendesign	14
Methode und Patientenkollektiv.....	14
Studiengröße	14
Einschlusskriterien.....	15
Ausschlusskriterien.....	15
Subgruppen	16
3.4. Datenerfassung und Auswertung.....	16
3.5. Kooperation.....	18
4. Originalpublikation	19
5. Zusammenfassung der Arbeit	30
6. Literaturverzeichnis.....	33
7. Anlagen – Supplementmaterial der Originalpublikation.....	39
8. Darstellung des eigenen Beitrags	40
9. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	41

Abkürzungsverzeichnis

AÖR	Anstalt öffentlichen Rechts
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
CoA	Coenzym A
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
FADH ₂	Reduzierte Form von Flavin-Adenin-Dinukleotid
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GTP	Guanosintriphosphat
H ⁺	Proton
IMISE	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
ITS	Intensivtherapiestation
La _{CTW}	time weighted average lactate (Zeitgewichtetes Durchschnittslaktat)
LD	Laktatdynamik
LDH	Laktatdehydrogenase
LOD	Laktatoxidase
NAD ⁺	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Reduzierte Form von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
O ₂	Sauerstoff
REBOA	Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta
SSC	Surviving Sepsis Campaign

Bibliografische Beschreibung

Andre Kramer

Laktatdynamik bei kritisch kranken Schockraumpatienten

Universität Leipzig, Dissertation

45 S., 63 Lit.

Referat

Gegenstand der Dissertationsschrift ist die Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft dynamischer Laktatparameter bei kritisch kranken, nicht-traumatologischen Notfallpatienten im frühen klinischen Verlauf. Die Ergebnisse der OBSERvE-Laktat-Studie konnten 2019 im Journal of Emergency Medicine publiziert werden [1].

Laktat ist ein wichtiger intermediärer Metabolit des Kohlenhydratstoffwechsels. Es ist einerseits Endprodukt der anaeroben Glykolyse und dient gleichzeitig für verschiedene Organsysteme als Energielieferant. Ein Anstieg der Laktatkonzentration im Blut wird im Zusammenhang mit Störungen der Sauerstoffversorgung bzw. -verwertung im Gewebe gesehen, z.B. bei Störungen der Mikrozirkulation im Schock. Es können aber auch Stressreaktionen (z.B. vermittelt über endogene oder iatrogen verabreichte Katecholamine) zu erhöhten Laktat-Konzentrationen im Blut führen.

Laktat ist als Parameter einer Blutgasanalyse in notfall- und intensivmedizinischen Behandlungsbereichen als Bedside-Test schnell und günstig verfügbar. Laktat und der dynamische Verlauf der Blutlaktatwerte bei Patienten waren in der Vergangenheit bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Die überwiegende Mehrheit dieser Studien kam zu dem Ergebnis, dass sinkende Laktatwerte im Verlauf mit einer besseren Prognose einhergehen. Die bisherigen Studien untersuchten allerdings hoch selektionierte Patientengruppen (z.B. nach kardiochirurgischen Operationen, nach Polytrauma, mit Sepsis). Dem gegenüber existieren bisher nur einzelne Studien, die weniger selektionierte Kollektive untersucht haben. Studien, die unselektierte kritisch kranke, nicht-traumatologische Schockraumpatienten aus Zentralen Notfallaufnahmen betrachtet haben, liegen nicht vor.

Die vorliegende Arbeit untersuchte aufbauend auf der Datenerhebung der OBSERvE-Studie [2] erwachsene Notfallpatienten, die im Zeitraum von 365 Tagen im nicht-traumatologischen Schockraum der Zentralen Notaufnahme der Universitätsklinik Leipzig zur Aufnahme kamen. In unserer

retrospektiven Analyse wurden die Laktatwerte bei Aufnahme sowie deren Dynamik im Verlauf der ersten 24 Stunden betrachtet und untersucht, ob diese Veränderungen eine Vorhersage auf das spätere Überleben (30 Tage bzw. bis Krankenhausentlassung) erlauben.

Hierzu erfolgten Analysen des initialen Serumlaktats bei Aufnahme, des zeitgewichteten Durchschnittslaktats der ersten 24 Stunden und der Laktatdynamik nach 1, 6, 12 und 24 Stunden bei 392 kritisch kranken Patienten. Die Laktatmessungen erfolgten nach klinischen Gesichtspunkten und somit bei den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Um eine vergleichende Systematik hinsichtlich der Laktatmesswerte zu erreichen, wurde ein auf linearer Regression beruhendes Rechenmodell entwickelt und mit Hilfe einer Software für jeden Patienten die spezifischen Laktatwerte für die o. g. Zeitpunkte interpoliert.

Das untersuchte Studienkollektiv wies eine 30-Tages-Mortalität von 29% auf. Dabei zeigten sich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedliche Laktatwerte bei Aufnahme bzw. im Zeitgewichteten Durchschnittslaktatwert. Allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Laktatdynamik.

In Einklang mit der bisherigen Literatur konnte in unserer Studie bestätigt werden, dass ein hohes initiales Laktat ein Prädiktor für ein höheres Risiko zu Versterben sein kann. Ebenso bestätigt die vorliegende retrospektive Untersuchung an einem großen Patientenkollektiv den potenziellen prädiktiven Wert des zeitgewichteten Durchschnittslaktatwertes der ersten 24 Stunden. Anders als in den bisherigen Studien mit hoch-selektionierten Kollektiven konnten in der vorliegenden Untersuchung ohne Selektion der Patientengruppen allerdings keine signifikanten Unterschiede für die Laktatdynamik nach 1, 6, 12 und 24 Stunden zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden werden.

Um als Werkzeug für den Kliniker den Weg in die Akut- und Notfallmedizin finden zu können, sollte ein prognostisch wertvoller Parameter unaufwendig und kostengünstig zu erheben sein. Dies ist bei repetitiven Messungen der Blutlaktatwerte durch eine Blutgasanalyse und der sich daraus ergebenden Dynamik der Fall. Außerdem sollte die Vorhersagekraft auf möglichst viele Patientengruppen anwendbar sein. Um dynamischen Laktatparametern Evidenz für kritisch kranke Patienten im notfall- und intensivmedizinischen Umfeld zu geben sind weitere prospektive Erhebungen an nicht-selektionierten Patientengruppen notwendig.

1. Einführung

1.1. Frühe Geschichte des Laktats

Entdeckt wurde Laktat 1780 von dem deutsch-schwedischen Apotheker und Chemiker Karl Wilhelm Scheele in saurer Milch. Der schwedische Chemiker Jöns Jakob Berzelius fand Laktat 1808 in Fleischextrakten. Justus von Liebig konnte nachweisen, dass Laktat in totem Muskelgewebe zu finden ist. Fast 70 Jahre nach der Entdeckung von Laktat konnte Joseph Scherer Laktat in menschlichem Blut nachweisen. Der deutsche Chemiker untersuchte das Blut einer jungen Frau, die kurz zuvor vermutlich im Rahmen einer Sepsis verstorben war. Carl Folwarczny konnte 1858 erstmals Laktat im Blut eines lebenden Menschen nachweisen. Araki und Zillessen zeigten in den 1890er Jahren die Verbindung zwischen Gewebshypoxie und Laktatbildung. Beide Wissenschaftler beobachteten, dass bei Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr an Muskeln von Säugetieren und Vögeln zunehmend Laktat entsteht [3].

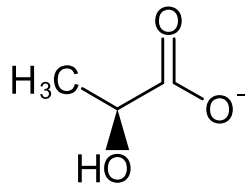


Abbildung 1: Strukturformel von Laktat

1.2. Biochemie des Laktatstoffwechsels

Laktat ist ein entscheidender Metabolit der wichtigsten energieliefernden Prozesse des menschlichen Körpers. Bei der Glykolyse entstehen aus einem Molekül Glukose zwei Moleküle Pyruvat und unter aeroben Bedingungen etwa 34 Moleküle ATP.

Unter anaeroben Bedingungen fehlt Sauerstoff, um die Stoffwechselvorgänge in Citratzyklus und Atmungskette und somit die ausreichende Produktion von ATP zu ermöglichen. Als alleinige Quelle für Energieäquivalente bleibt die Glykolyse. Da das Pyruvat nicht im Citratzyklus weiterverarbeitet werden kann, muss es durch die Laktatdehydrogenase mit Hilfe von NADH zu Laktat reduziert werden. Dabei wird einerseits Pyruvat verbraucht und andererseits NAD⁺ frei, welches für das Weiterlaufen der Glykolyse benötigt wird [4–6]. Das Laktat wird aus der Zelle ausgeschleust und im Blut messbar (Abbildung 2).

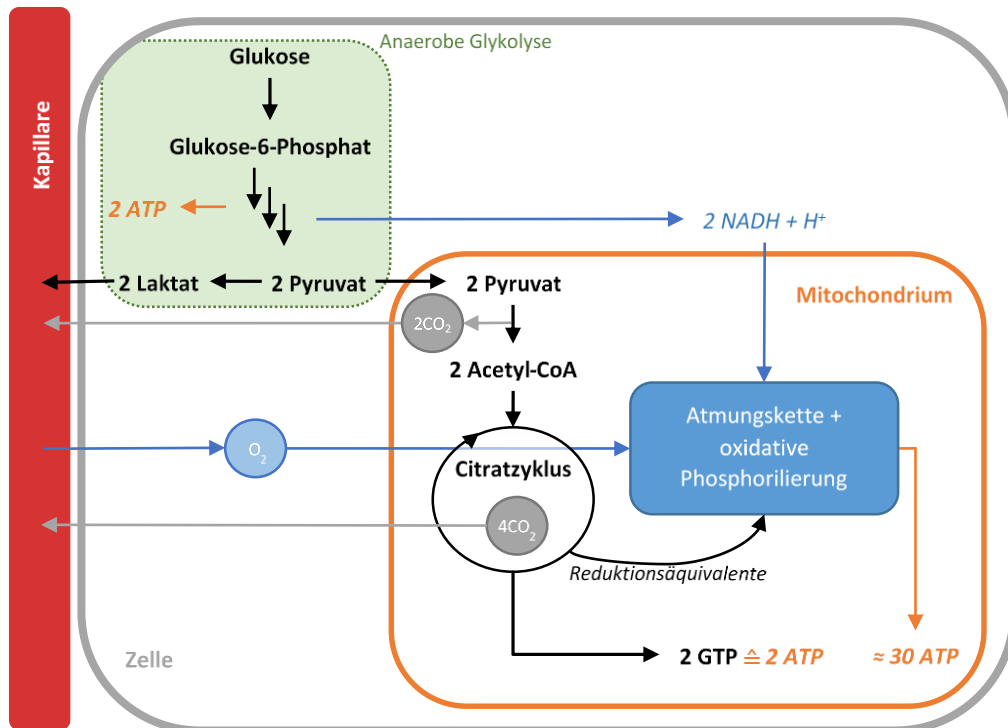


Abbildung 2: In der Zelle durchläuft die Glukose nach der Phosphorylierung die weiteren Schritte der Glykolyse bis zum Pyruvat. Unter aeroben Bedingungen wird das Pyruvat nach Aufnahme in die Mitochondrien zur Acetyl-CoA decarboxyliert und im Anschluss in den Citratzyklus geführt, wo es zu Reduktionsäquivalenten (FADH_2 und $\text{NADH} + \text{H}^+$) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) abgebaut wird. Die Oxidation der Reduktionsäquivalente mit Sauerstoff im Rahmen der Atmungskette und oxidativen Phosphorylierung liefert neben Wasser auch ATP. Ist kein Sauerstoff vorhanden (anaerobe Bedingungen) wird das in der Glykolyse entstandene Pyruvat in Laktat umgewandelt um NAD^+ zu regenerieren, welches für den weiteren Ablauf der Glykolyse benötigt wird. Das Entstandene Laktat wird von der Zelle abgegeben und kann im Blut gemessen werden. (Abb. mod. nach [7])

Der Reaktionsgeschwindigkeit der Glykolyse kann im Vergleich zu derjenigen der Atmungskette um das Zwei- bis Dreifache stärker gesteigert werden. So muss das in Stresssituationen anfallende überschüssige Pyruvat zu Laktat reduziert werden, um ein Weiterlaufen der Glykolyse zur Energiegewinnung zu ermöglichen. Nach Ende der Stresssituation wird das Laktat wieder in Pyruvat umgewandelt und dieses weiter verstoffwechselt (Abbildung 3) [4].

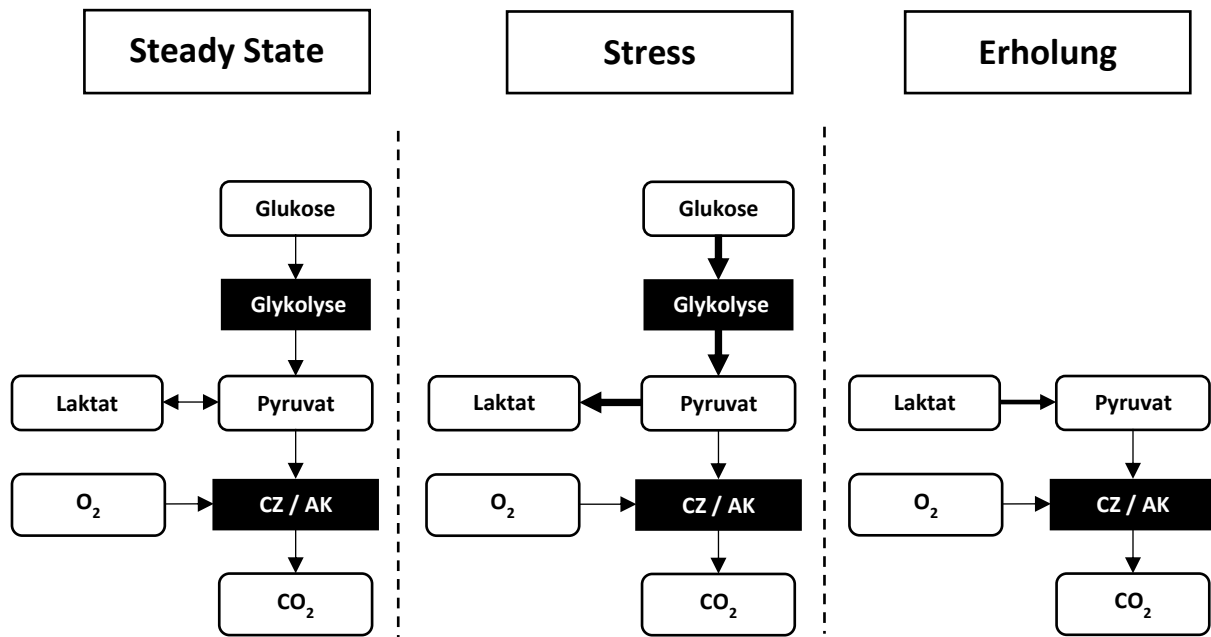


Abbildung 3: Im unter aeroben Bedingungen und im Gleichgewichtszustand, dem sog. **Steady State**, wird Glukose im Rahmen der Glykolyse zu Pyruvat umgewandelt, dabei entstehen 2 Moleküle ATP. Im Anschluss wird Pyruvat in die Mitochondrien aufgenommen und zu Acetyl-CoA umgewandelt. Dieses wird im Citratzyklus zu Kohlenstoffdioxid (CO₂) abgebaut und es werden NADH/H⁺ sowie FADH₂ erzeugt. Diese werden in der Atmungskette unter Bildung von ATP oxidiert. Es entstehen in Summe etwa 34 ATP. Unter **Stress** kann die Geschwindigkeit der Glykolyse um das bis zu 1000-fache ansteigen. Citratzyklus und Atmungskette werden durch das anfallende Pyruvat gesättigt und das überschüssige Pyruvat durch die Laktatdehydrogenase zu Laktat umgewandelt um das für die Glykolyse benötigte NAD⁺ zu erzeugen (ähnlich wie unter anaeroben Bedingungen). Das Laktat wird von den Zellen abgegeben und im Blut messbar. In der anschließenden Phase der **Erholung** wird das entstandene Laktat zurück zu Pyruvat umgewandelt und über Citratzyklus und Atmungskette oxidiert [4, 7]. (Abb. mod. nach [4])

CZ – Citratzyklus; AK - Atmungskette

Im Blut wird Laktat unter anderem zu Leber oder Nieren transportiert und dort zur Gluconeogenese genutzt. Da die entstandene Glukose wieder zur Energiegewinnung beispielsweise in Muskelzellen genutzt werden kann, schließt sich ein Kreislauf, der nach seinen Entdeckern, Gerty und Carl Cori, Cori-Zyklus genannt wird [5]. Insgesamt kann Laktat als Zwischenprodukt schnell und einfach zwischen Geweben ausgetauscht werden, so gibt es Laktat-Shuttle in Astrozyten, Nervenzellen, quergestreifter und Herzmuskulatur, Leber und Nieren [4, 8, 9]. Während der Cori-Zyklus durch die Gluconeogenese Energie verbraucht, kann Laktat bei direktem Austausch zwischen Geweben als Energielieferant dienen. So können neben Leber und Nieren auch Nervenzellen, Herz- und quergestreifte Muskelzellen Laktat als Energieträger aufnehmen und verwerten [4, 5, 9].

1.3. Laktat als Surrogatparameter bei kritisch kranken Patienten

Alle Störungen der Sauerstoffversorgung und/oder -verwertung können zu einem Anstieg der Blutlaktatwerte führen. Wegen der Gleichgewichtsreaktion zwischen Laktat und Pyruvat ($\text{Laktat} + \text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$) führen auch hohe Pyruvatkonzentrationen, hohe NADH-Konzentrationen (z.B. gesteigerter Fettsäurestoffwechsel bei Ketoazidose) und auch hohe Konzentrationen an Protonen, also auch alle Azidosen, zu erhöhten Laktatwerten [10]. Grundsätzlich werden Hyperlaktatämien und Laktatazidosen in hereditäre Formen (z.B. mitochondriale Myopathien und Glykogenspeicherkrankheiten) und erworbene Formen unterteilt. Letztere werden nochmals in Typ A mit zugrunde liegender Hypoxie und Typ B mit metabolischen Ursachen ohne Hypoxie (Stoffwechselstörungen, Gewebsuntergang, Vergiftungen, Iatrogen) eingeteilt [11, 12].

Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien konnten den Zusammenhang von Hypoxie (z.B. durch reduziertes Sauerstoffangebot, reduziertes Hämoglobin oder eingeschränkte Herzfunktion) und Hyperlaktatämie (Typ A) belegen [4, 13, 14]. Sobald das Sauerstoffangebot im Gewebe den Sauerstoffbedarf unterschreitet kommt es direkt zu einem Anstieg der Laktatkonzentration im Blut [15]. Kommt es zur Wiederherstellung eines ausreichenden Sauerstoffangebotes, normalisieren sich die Laktatspiegel wieder [16].

Auch ohne Hypoxie kann vermehrt Laktat entstehen, wenn die Glykolyse stark gesteigert wird [4]. Endogene und verabreichte Katecholamine (z.B. Adrenalin) steigern dosisabhängig die Laktatproduktion [17]. Dies geschieht wahrscheinlich über die Stimulation der Natrium-Kalium-Pumpe [15, 18, 19]. Eine Steigerung der Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe, welche viel Energie in Form von ATP benötigt, führt sowohl unter experimentellen [20], als auch unter klinischen Bedingungen [21] unabhängig von Hypoxie zu einem Anstieg des Laktats. Ungeklärt ist aktuell, ob auch mitochondriale Dysfunktionen bei kritisch kranken Patienten, trotz ausreichendem Sauerstoffangebot, über eine Verminderung des Pyruvat-Stoffwechsels zu erhöhten Laktat-Spiegeln führen können [4, 22, 23].

Die Bestimmung der Laktatkonzentration in Plasma oder Vollblut erfolgt auf Basis seiner Umwandlung zu Pyruvat mit Hilfe der Laktatdehydrogenase (LDH) oder der Laktatoxidase (LOD). Gemessen werden das bei der LDH-Reaktion freiwerdende NADH bzw. das Wasserstoffperoxid, welches bei der LOD-Reaktion entsteht [12].

Laktat als Laborparameter findet seit langem bei verschiedensten Krankheitsbildern Beachtung. Dies liegt insbesondere daran, dass Laktat bettseitig gemessen werden kann, günstig verfügbar ist und die Messung des Laktats durch zahlreiche Leitlinien unterstützt wird. So beinhalteten bereits die ersten Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC) aus 2004 die Normalisierung des Laktats als Behandlungsziel der frühen zielgerichteten Therapie (Early Goal Directed Therapy) für septische

Patienten [24]. Auch in der aktuellen internationalen Empfehlung der Surviving Sepsis Campaign von 2018 ist die Messung des Laktates und, im Falle eines erhöhten Wertes über 2 mmol/l, die Verlaufskontrolle mit an erster Stelle des Maßnahmenbündels für die erste Stunde (sog. „1 Stunden-Bundle“) integriert [25, 26]. Im Rahmen einer Sepsis wird eine, durch die globale Minderperfusion entstehende, Gewebshypoxie als Ursache für den messbaren Anstieg der Blutlaktatwerte postuliert. Allerdings weisen andere Autoren auch auf eine Stressantwort des Körpers im Rahmen der Sepsis oder anderen Schockformen als Ursache für eine Laktaterhöhung hin [27, 28].

Außerdem verwendet u.a. das Herz bei kritisch kranken Patienten Laktat zur Energiegewinnung, weshalb das Ziel der Reduktion des Laktats kritisch betrachtet werden könnte, da so eventuell die kardiale Leistung beeinträchtigt wird [27, 29]. Da Hyperlaktatämien nicht ausschließlich durch zelluläre Hypoxie entstehen, sind sinkende Laktatwerte nicht zwingend die Folge einer Verbesserung des Sauerstoffangebot an den Zellen. Der Anstieg der Blutlaktatkonzentration als Folge adrenerger Stimulation ist bei Patienten unter Betablockertherapie vermindert [30]. Auch andere Faktoren können Einfluss auf die Entwicklung der Blutlaktatkonzentration nehmen, z.B. zeigte sich bei Patienten mit erhöhten Blutalkoholwerten eine verzögerte Abnahme der Laktatkonzentration [31].

Zahlreiche Studien beschreiben bei Patienten mit Trauma Laktat als prognostischen Parameter [32–34]. Den Grund für den Laktatanstieg erforschen die Studien zwar nicht, aber auch bei kritisch kranken Patienten mit Trauma gibt es eine Stressreaktion mit Katecholaminfreisetzung und damit erhöhten Glykolyseraten [35]. Auch Hypoxie kann bei Traumata eine Rolle spielen und durch moderne Verfahren der Blutstillung bei Gefäßalterationen oder durch die Verwendung von Druckverbänden, Tourniquets bzw. die Platzierung und Blockung eines Ballon-Katheters in der Aorta (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta - REBOA) beeinflusst werden [29].

Laktat ist als Surrogatparameter für die Prognose kritisch kranker Patienten in dem akut- und notfallmedizinischen Bereich einer Zentralen Notaufnahme technisch einfach und auch kostengünstig mittels Blutgasanalyse zu bestimmen [36]. Laktat ist in der Regel Bestandteil einer jeden Blutgasanalyse, diese kostet laut Gebührenordnung für Ärzte 5,25 € [37]. Blutgasanalysen werden in der Regel bei allen kritisch kranken Patienten im Rahmen der Erstversorgung sowie im weiteren klinischen Verlauf regelmäßig sowohl in Notaufnahmen als auch auf Intensivstationen durchgeführt und damit stehen die Laktatwerte ohne zusätzliche Kosten zur Verfügung [2, 38]. Darüber hinaus scheint es keine Rolle zu spielen, ob arteriell oder venös entnommenes Blut analysiert wurde [39–41]. Lediglich kapillär gewonnen Blut zeigt methodenbedingt keine Konsistenz [42]. Zusätzlich die Dynamik der vorhandenen Werte zu betrachten ist also ohne Mehraufwand problemlos möglich und kann helfen kritisch kranke Patienten und ihre Therapie zu evaluieren.

Mittlerweile stehen auch Methoden zur kontinuierlichen Laktatmessung zu Verfügung, z.B. mittels Mikrodialyse-Systemen an der Spitze von zentral-venösen Kathetern, welche sekundlich Laktat- und Glukosewerte und in Echtzeit zur Verfügung stellen (z.B. Eirus TLC®, Maquet Critical Care) [43–45].

2. Laktatdynamik

Studienergebnisse zeigen, dass die Dynamik der Blutlaktatkonzentrationen im Hinblick auf die Prognose und das Überleben von Patienten aussagekräftiger ist als absolute Messwerte [46].

Bisher wurden allerdings hoch selektionierte Patientenkollektive untersucht. Vincent et al. [47] publizierten 2016 eine Übersichtsarbeit in der 96 Studien mit Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsentitäten (v.a. Trauma und Sepsis) betrachtet wurden. Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass unabhängig vom zu Grunde liegenden Krankheitsbild im klinischen Verlauf sinkende Laktatwerte mit einer besseren Prognose einhergehen. Dies galt auch für Patienten ohne initial schwere Hyperlaktatämie. Außerdem kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass serielle Laktatmessungen helfen könnten, Patienten mit Komplikationen zu identifizieren. Die Änderungen in den Blutlaktatkonzentrationen geschehen relativ langsam, Vincent et al. [47] kamen zu dem Ergebnis, dass repetitive Messungen alle 12 Stunden helfen könnten Patienten zu erkennen, die ein höheres Risiko haben zu versterben. Außerdem schlugen die Autoren in der Akutphase Messungen im Intervall von ein bis zwei Stunden vor.

Auch neuere Literatur beschränkt sich zumeist auf deutlich selektionierte Patientenkollektive, so z.B.:

- Patienten unter veno-venöser ECMO Therapie [48],
- Patienten nach prähospitaler kardiopulmonaler Reanimation [49],
- Laktat als Vorhersageparameter aktiver Blutung Patienten mit oberen gastrointestinalen Blutungen [50], und
- schwer kranke febrile Kinder in Afrika [51]

Neuere Studien beschreiben aber auch eine beschränkte Aussagekraft der Laktatdynamik als Prädiktor [52]. Auch der klinische Nutzen von Laktatwerten als Parameter zur Steuerung der frühen Sepsistherapie, wie in der Surviving Sepsis Campaign [53] vorgeschlagenen (Lactate-Guided-Therapy), wird in Frage gestellt [54].

Für Patienten in Notaufnahmen konnte nachgewiesen werden, dass hohe initiale Blutlaktatwert mit einem längeren Notaufnahme- und Krankenhausaufenthalt sowie einem schlechteren Überleben assoziiert waren und der initiale Laktatwert auch geeignet war, Patienten mit niedrigerem Risiko zu identifizieren [2, 55–57].

3. OBSERvE-Laktat-Studie

3.1. Hintergrund und Ziele

Die aktuelle Datenlage zur Laktatdynamik als Prädiktor für ein Überleben rekrutiert sich bis dato insbesondere aus hochselektionierten Patientenkollektiven. Die meisten der früheren Studien haben gezeigt, dass die Laktat-Dynamik deutlich mit der Letalität traumatologischer und kritisch kranker Patienten korreliert [46–51]: eine geringe Laktat-„Clearance“ oder ein Anstieg des Laktatspiegels im klinischen Verlauf sind mit einem schlechteren Überleben assoziiert, während eine schnelle und deutliche Abnahme der Blutlaktatkonzentrationen einen hohen prognostischen Wert für ein gutes klinisches Ergebnis hat. Bisher finden sich allerdings keine Studien in der Literatur, die unselektiert kritisch kranke nicht-traumatologische Notfallpatienten aus Zentralen Notfallaufnahmen betrachten.

Unsere Hypothese für die OBSERvE-Laktat-Studie war, dass die Laktatdynamik bei kritisch kranken nicht-traumatologischen Schockraumpatienten im frühen innerklinischen Verlauf eine Voraussage zum späteren Überleben erlaubt und deshalb bereits die Laktatbestimmung unmittelbar nach Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme und in den ersten Stunden sinnvoll ist. Ziel der vorliegenden retrospektive Studie war daher folgende Fragestellung zu beantworten:

- Unterscheidet sich die Laktatdynamik bei nicht-traumatologischen kritisch kranken Patienten in den ersten 24 Stunden bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden?

3.2. Studiendesign

Methode und Patientenkollektiv

Nach der Erteilung des Ethikvotums für die OBSERvE-Laktat-Studie (478/16-ek, Ethik-Kommission an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig) wurde in einem retrospektiven monozentrischen Ansatz in dem unselektionierten nicht-traumatologisch kritisch kranken Patientenkollektiv der OBSERvE-Studie [2] das Laktat bei Aufnahme, das zeitgewichtete Durchschnittslaktat und die Laktatdynamik sowie die 30-Tage-Letalität untersucht.

Studiengröße

Im Studienzeitraum von 365 Tagen kamen 532 Patienten über den nicht-traumatologischen Schockraum zur Aufnahme. Von diesen konnten 392 Patienten in die Studie aufgenommen werden (s.u.).

Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Aufnahme im Schockraum gemäß der Aufnahmeindikation in Tab.1
- im weiteren Verlauf Aufnahme auf eine Überwachungs- oder Intensivstation
- vorhandene Messungen von Laktat, jeweils initial bei Aufnahme und im Verlauf von 24 Stunden

Tab. 1: Aufnahmeindikation (gemäß den Vorgaben an unserer Institution [58]):

A-Problem	z.B. Schwellungen im Mund-Rachen-Raum (z. B. Angioödem, Zungenhämatom, allergische Reaktion, Abszesse); Atemwegsverlegungen (z. B. Bolusgeschehen)
B-Problem	z.B. Pneumonie; Pleuraerguss; Pneumothorax; Asthma bronchiale/COPD; Lungenödem; Hypoventilation (z. B. Opiatintoxikation, Hyperkapnie)
C-Problem	z.B. Anaphylaktische Reaktion/anaphylaktischer Schock; Blutung (z.B. Varizenblutung, gastrointestinale Blutung); Kardiale Probleme (z.B. Herzrhythmusstörungen, akuter Myokardinfarkt, Lungenembolie); Kardiogener Schock; Spannungspneumothorax; Akutes Abdomen (z.B. Bauchaortenaneurysma, schwere Pankreatitis, Hohlorganperforation)
D-Problem	z.B. Schlaganfall bzw. intrazerebrale Blutung; Tablettenintoxikation; Relevante Alkoholintoxikation; Drogenintoxikation; Hepatische Enzephalopathie
E-Problem	z.B. Hypothermie

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- kritisch kranke Patienten, die unter Umgehung der Notaufnahme direkt einer Akutintervention zugeführt wurden (z.B. Herzkatheterlabor)
- kritisch kranke Patienten, die aus sonstigen Gründen außerhalb des Schockraums versorgt wurden
- Do-Not-Resuscitate-Order (gemäß des Patientenwillens, Vorsorgevollmacht)
- Verlegung auf Normalstation, externe Verlegung oder Sterbebegleitung
- fehlende oder nicht verfügbare Laktatmessungen

Subgruppen

Neben der unselektionierten gesamten Kohorte wurden folgende vorab definierte Subgruppen untersucht:

- Patienten mit und ohne kardiopulmonale Reanimation,
- Patienten mit und ohne initiale Hyperlaktatämie (Laktat bei Aufnahme $>2,2$ bzw. $\leq 2,2$ mmol/l nach den Vorgaben des Referenzbereiches des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig),
- sowie Patienten mit und ohne schwere Hyperlaktatämie, als Grenze wurden 4,0 mmol/l (nach [53, 59]) definiert

3.4. Datenerfassung und Auswertung

Die benötigten Daten zu allen inkludierten Patienten wurden aus den vorhandenen Datenbanken der OBSERvE-Studie [2], der Laborsoftware (iSoft) und dem Krankenhausinformationssystems (KISS) des Universitätsklinikums Leipzig übertragen und anonymisiert in eine Excel-Datei überführt.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie waren die Blutgasanalysen und damit die darin enthaltenen Laktatmessungen der verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Aufnahme erfolgt. Die Abnahme der Blutgasanalyse war nicht durch das Studiendesign vorgegeben und stellte daher keine Intervention dar, sondern erfolgte nach ärztlicher Maßgabe im klinischen Verlauf. Um vergleichbare Daten zu den vordefinierten Zeitpunkten 1, 6, 12 und 24 Stunden nach Aufnahme zu erhalten, wurde ein Softwaremodell entwickelt und angewendet. Mit den Daten von Patienten, bei denen besonders viele Messungen erfolgt waren, wurden verschiedene Ansätze geprüft und schlussendlich ein linearer Verlauf der Laktatwerte zwischen den einzelnen tatsächlich erfolgten Messungen angenommen. In der „internen Validation“ hatte dieses Vorgehen die geringsten Abweichungen zwischen berechneten und tatsächlich gemessenen Werten ergeben. Über lokale lineare Regression wurden dann mit Hilfe des Softwaremodells die Werte für die o.g. Zeitpunkte für jeden Patienten interpoliert (Abbildung 4).

Ergänzend wurde für jeden Patienten ein Durchschnittslaktatwert für den Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme ermittelt. Da zwischen den einzelnen Laktatmessungen unterschiedliche Zeitdifferenzen bestanden, musste dieser Wert zeitgewichtet berechnet werden (time weighted average lactate (Lac_{TW}) nach [46], Abbildung 5).

Für die statistische Analyse der Daten erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Universität Leipzig. Für die nachfolgende Analyse

wurden Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA), XLSTAT Free (Addinsoft, Paris, France) und DataGraph 4.2.1 (Visual Data Tools, Inc.) verwendet.

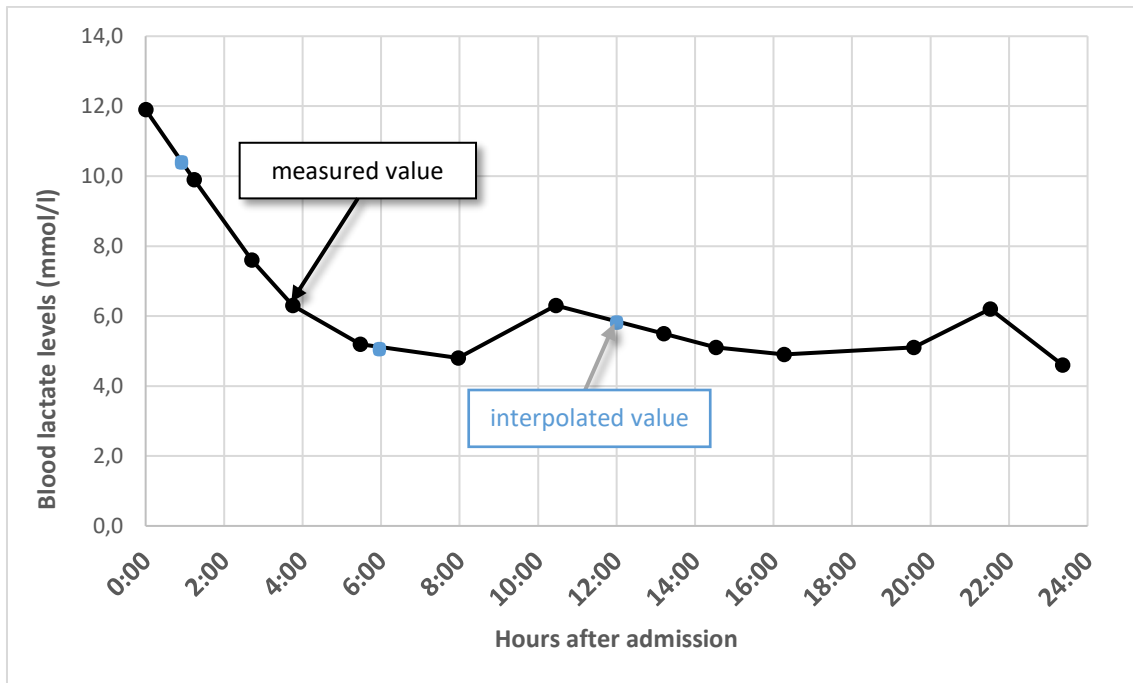


Abbildung 4: Software-Modell: Unter Annahme eines linearen Verlaufs der Blutlaktatkonzentration zwischen den tatsächlich gemessenen Werten (measured value) wurden durch die Software für jeden Patienten die korrespondierenden Laktatwerte für 1, 6, 12 und 24 Stunden interpoliert (interpolated value).

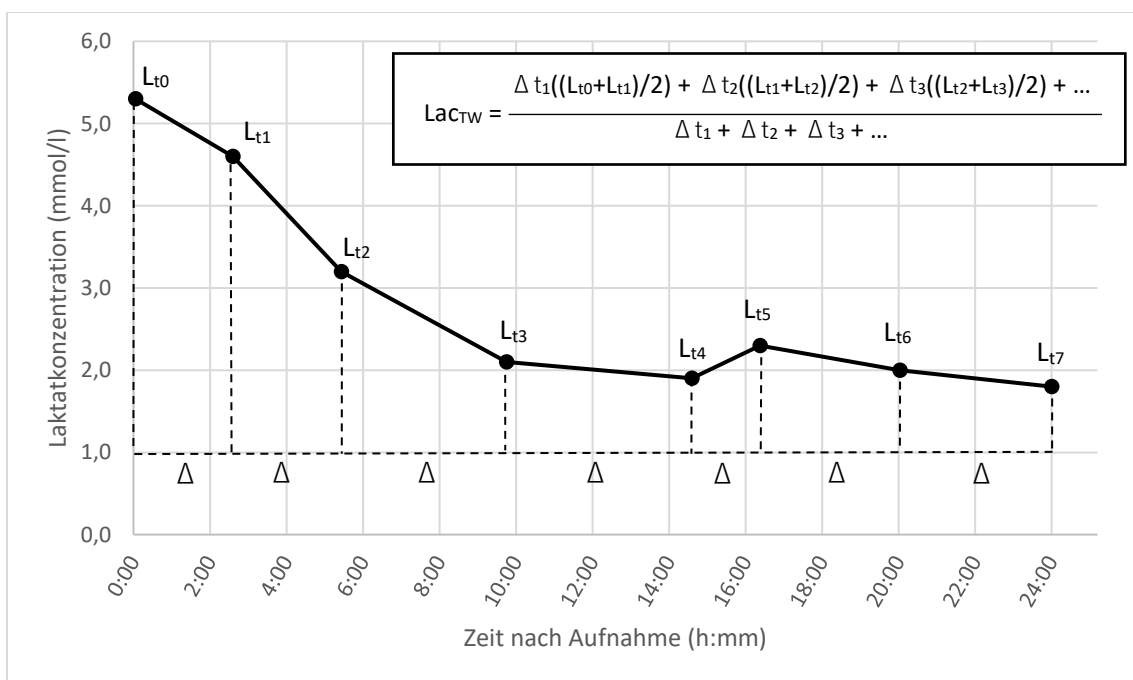


Abbildung 5: Rechenmodell für das zeitgewichtete Durchschnittslaktat (time-weighted average Lactate, LacTW, nach [48])

3.5. Kooperation

Die Studie erfolgte in Kooperation mit der Abteilung für interdisziplinäre internistische Intensivmedizin und dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig sowie dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig.

4. Originalpublikation

Early Lactate Dynamics in Critically ill Non-Traumatic Patients in A Resuscitation Room of a German Emergency Department (OBSERvE-Lactate-Study)

A. Kramer, N. Urban, S. Döll, T. Hartwig, M. Yahiaoui-Doktor, R. Burkhardt, S. Petros, A. Gries und M. Bernhard

Erschienen in:

The Journal of Emergency Medicine

Vol. 56, No. 2, pp. 135–144, 2019

doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.033

Impact Factor: 1,247 (2018 Journal Citation Reports, Clarivate Analytics, 2019)

Original Contributions

EARLY LACTATE DYNAMICS IN CRITICALLY ILL NON-TRAUMATIC PATIENTS IN A RESUSCITATION ROOM OF A GERMAN EMERGENCY DEPARTMENT (OBSERVE-LACTATE-STUDY)

Andre Kramer,^{*} Norman Urban, MSc,[†] Stephanie Döll,^{*} Thomas Hartwig, MD,^{*} Maryam Yahiaoui-Doktor, MSc,[‡] Ralph Burkhardt, MD (PROF),[§] Sirak Petros, MD (PROF),^{||} André Gries, MD (PROF),^{*} and Michael Bernhard, MD, MHBA^{*¶#}

^{*}Emergency Department, University Hospital of Leipzig, Leipzig, Germany, [†]Institute for Informatics, Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, Halle, Germany, [‡]Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, [§]Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, ^{||}Medical Intensive Care Unit, University Hospital of Leipzig, Leipzig, Germany, [¶]Emergency Department, University Hospital of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, and [#]Working Group Trauma and Resuscitation Room Management, Task Force Emergency Medicine, German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Nürnberg, Germany
 Reprint Address: Andre Kramer, Emergency Department, University Hospital of Leipzig, Liebigstrasse 20, D-04103 Leipzig, Germany

Abstract—Background: Management of critically ill non-trauma patients in the resuscitation room of an emergency department (ED) is very challenging, and it is difficult to identify patients with a higher risk of death. Previous studies have shown that lactate indices can predict survival for selected diseases and syndromes. **Objective:** As reported for other patient populations, we set out to determine whether admission lactate or lactate dynamics (LD) within 24 h can predict 30-day mortality in unselected critically ill non-traumatic patients. **Methods:** In this retrospective study over a 1-year period, admission lactate, time weighted average lactate (Lac_{TW}) and LD of all critically ill adult patients admitted from ED to intensive care unit were analyzed. A linear regression model was implemented to estimate lactate data 1 h after admission. **Results:** The admission lactate, Lac_{TW}, and LD within 24 h were analyzed from 392 critically ill patients. The overall 30-day mortality rate was around 29%. Admission lactate (4.1 ± 4.0 mmol/L vs. 6.6 ± 6.1 mmol/L; $p < 0.01$) and Lac_{TW} (1.8 ± 1.7 mmol/L vs. 4.1 ± 4.8 mmol/L; $p < 0.01$) were different between survivors and non-survivors. LD between survivors and non-survivors did not differ at 1 h, 6 h, 12 h, or 24 h. After excluding patients with out-of-hospital or in-hospital cardiac arrest during resuscitation room management, admission lactate and LD between survivors and non-survivors did not differ at 1 h, 12 h, and 24 h. LD at 6 h ($44\% \pm 42\%$ vs.

$33\% \pm 58\%$; $p = 0.042$) and Lac_{TW} (1.7 ± 1.6 mmol/L vs. 2.6 ± 3.0 mmol/L; $p < 0.01$) did differ. **Conclusions:** In critically ill ED patients initially requiring treatment in a resuscitation room setting, LD at 6 h and Lac_{TW} may predict their survival beyond 30 days. These findings need to be confirmed in a prospective study design. © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords—emergency department; resuscitation room; lactate; lactate-clearance; lactate-dynamics; non-traumatic critically ill patients; mortality

INTRODUCTION

The challenges in treatment of critically ill patients admitted to the resuscitation room of an emergency department (ED) were recently demonstrated by our group (1). Early identification of the underlying problems and appropriate management after ED arrival improves the outcome of critically ill patients.

After initial stabilization of their vital functions in the ED, these patients are evaluated based on their symptoms, and appropriate critical care interventions are initiated (2).

Blood lactate and its dynamics have been the subject of many studies that included patient groups with specific diagnoses (e.g., trauma, sepsis, surgical, cardiogenic shock, cardiac arrest, general intensive care unit [ICU] patients) (3–27). These studies have shown that initial high lactate levels and high lactate levels during the in-hospital course as well as slow lactate decrease are associated with higher mortality (28). Nichol et al. showed that dynamic lactate indices within the first 24 h after ICU admission have independent and better predictive values compared to static indices (29).

The aim of our study has been to investigate admission lactate and dynamic lactate parameters within the first 24 h after presentation in the ED in a non-selected population of critically ill patients. The goal has been to identify patients with a higher risk of death up to 30 days after admission, and to test the applicability of findings from studies based on highly selective patient subgroups in a general emergency patient population. We wanted to know whether lactate and its early dynamics could be used as a simple tool to help emergency physicians pre-estimate the risk of death of critically ill patients in the ED.

METHODS

Study Design

Data from the OBSERvE study was analyzed retrospectively with regard to lactate levels at admission, time weighted average lactate (Lac_{TW}), and lactate dynamics (LD) during the first 24 h (1). The OBSERvE study was

a prospective single-center observational cohort study that described the epidemiology, management, and outcome in non-traumatic critically ill ED patients (1). From September 1, 2014 to August 31, 2015, all non-traumatic patients who were admitted to the resuscitation room of a German university hospital ED were observed. The study documentation did not affect the individual treatment and the decision-making process during the study period. The study protocol was approved by the Institutional Ethical Committee (amendment 478/16-EK, 264-14-25082014).

Study Population

The aim of the investigation was to observe lactate and its course within the first 24 h after admission in a non-selected cohort of adult non-traumatic critically ill patients. Admission criteria for these patients to the resuscitation room were problems in airway, breathing or circulation, unconsciousness or neurologic deficits, and a critical physical state for other reasons. As part of the routine protocol of the resuscitation room, the first blood gas analysis including the admission blood lactate level was done on all patients within 15 min after admission (blood gas analyzer: ABL800 FLEX XQ, Radiometer Medical ApS, Bronshøj, Denmark).

Inclusion Criteria

We included all patients ≥ 18 years of age who underwent further treatment in ICU or intermediate care units, because in our hospital periodically blood gas analyses

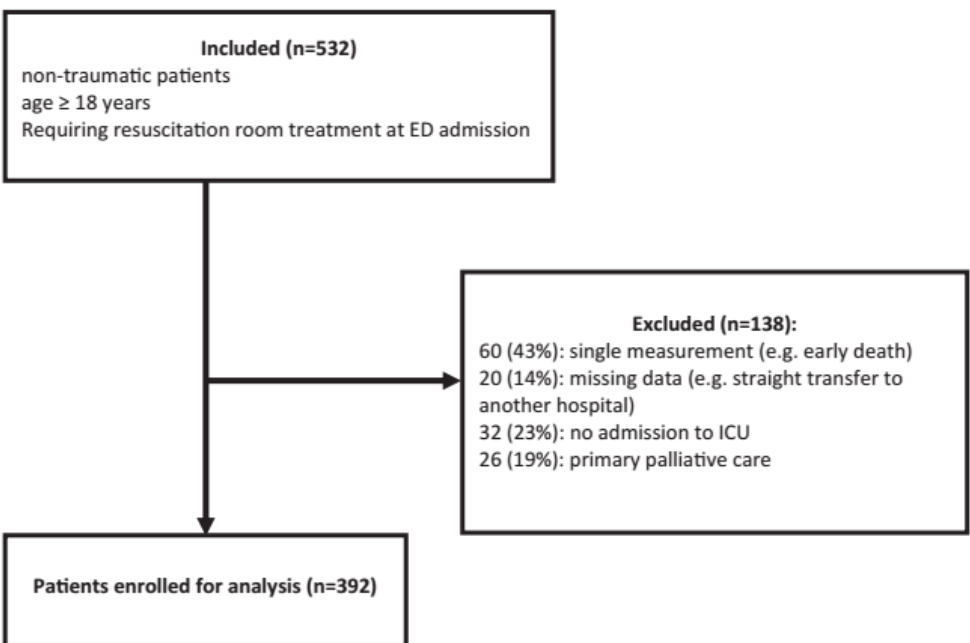


Figure 1. Enrollment flow diagram. ED = emergency department, ICU = intensive care unit.

Table 1. Patients Characteristics and Diagnosis Groups

Variable	Total	Non-Survivor	Survivor
Patients, n	392	113	279
Male sex, n (%)	237 (60.46)	67 (59.29)	170 (60.93)
Age, years			
Mean \pm SD	67.18 \pm 15.75	71.44 \pm 14.21	65.46 \pm 16.03
Median (IQR)	71 (58–79)	74 (64–82)	69 (56–78)
Mechanical ventilation rate in RR, n (%)	144 (36.73)	54 (47.79)	90 (32.26)
Catecholamines in resuscitation area, n (%)	49 (12.5)	27 (23.89)	22 (7.89)
Hospital stay, days, median (range)	8 (0–80)	5 (0–28)	10 (1–80)
ICU stay, days, median (range)	4 (0–46)	4 (0–22)	3 (0–46)
Ongoing CPR at admission, n (%)	31 (7.91)	19 (16.81)	12 (4.3)
SBP at admission, mm Hg			
Mean \pm SD*	136.39 \pm 44.22	130.24 \pm 51.0	138.67 \pm 41.3
Median (range)*	135 (40–350)	127.5 (40–300)	136.5 (60–350)
No. of lactate measurements, median (range)	8.5 (2–17)	9 (2–17)	8 (2–16)
Cardiovascular problems (including AMI/PE/HF/CD), n (%)	75 (19.13)	14 (12.39)	61 (21.86)
Loss of blood, n (%)	20 (5.1)	2 (1.77)	18 (6.45)
Intracerebral bleedings and coma, n (%)	69 (17.6)	26 (23.01)	43 (15.41)
COPD, n (%)	31 (7.91)	8 (7.08)	23 (8.24)
Cardiac arrest, n (%)	69 (17.6)	39 (34.51)	30 (10.75)
Seizure, n (%)	26 (6.63)	1 (0.88)	25 (8.96)
Toxic exposure or overdose, n (%)	29 (7.4)	1 (0.88)	28 (10.04)
Sepsis, n (%)	55 (14.03)	19 (16.81)	36 (12.9)
Others, n (%)	18 (4.59)	3 (2.56)	15 (5.38)

AMI = acute myocardial infarction; CD = cardiac dysrhythmia; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CPR = cardiopulmonary resuscitation; HF = heart failure; ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; PE = pulmonary embolism; RR = resuscitation room; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.

* Patients under ongoing CPR excluded.

are only performed in ICU and intermediate care units, but not in the general wards (Figure 1).

Exclusion Criteria

We excluded patients in palliative care settings at admission, and those lacking lactate data within the first 24 h (e.g., due to transfer to another hospital).

Subgroup Definition

We investigated the whole study population, as well as the following subgroups: patients without cardiopulmonary resuscitation (CPR), patients with CPR, admission lactate ≤ 2.2 vs. > 2.2 mmol/L (according to the upper limit of normal), and < 4.0 vs. ≥ 4.0 mmol/L (according to the Surviving Sepsis Campaign and Casserly et al. (30–32).

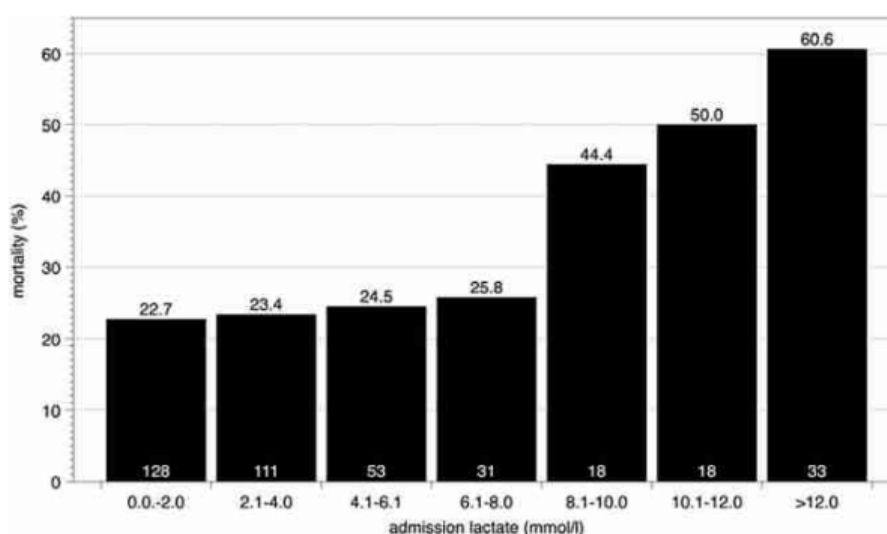


Figure 2. Mean 30-day mortality rate in 392 critically ill non-traumatic patients, depicted for lactate level ranges at admission to the emergency department. White numbers are absolute patient numbers included per lactate range. Roughly, admission lactate > 8.0 mmol/L was associated with a twofold increase in mortality, compared to admission lactate < 8.0 mmol/L.

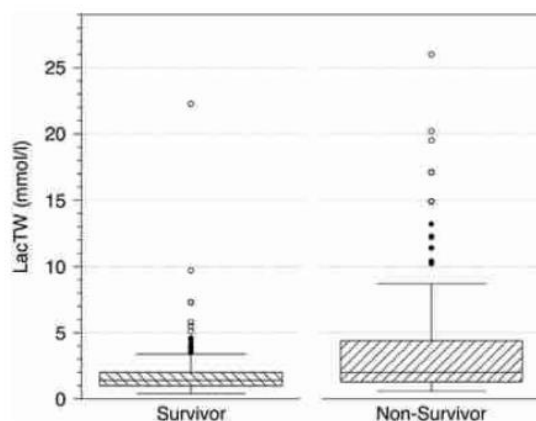


Figure 3. Time weighted average lactate (LacTW) in survivors vs. non-survivors (mean \pm SD = 1.8 ± 1.7 mmol/L vs. 4.1 ± 4.8 mmol/L, $p < 0.01$).

Study Definitions and Data Collection

In our hospital, the point of care analyzing devices automatically transmit the results to the clinical information system. The admission lactate levels and the blood lactate levels within the first 24 h from arterial or venous blood gas analyses were collected from this system.

The admission lactate was the earliest available lactate level, usually taken within the first 15 min after arrival in the ED. We defined the LD as the lactate level at 1, 6, 12, and 24 h after admission relative to the admission lactate level. A negative LD thus indicates an increase in lactate. Because there was no special hospital guideline for the frequency of measurement of blood gas levels for critically ill patients, the measurements were made at the discretion of

the treating physicians. We developed a software solution to help us offset the different periods between the measurements. Assuming a linear change of lactate levels, a linear regression model was used to interpolate between two measured values from the existing data to estimate a value at the time point of interest ([Supplementary Figure S1](#)). We then used these interpolated values for missing data at time points 1, 6, 12, and 24 h after admission.

We also calculated and compared the Lac_{TW}, which is an index of the course of blood lactate levels. Lac_{TW} was calculated according to Nichol et al. by adding the mean lactate value between the measurement time points multiplied with the period of time between these points divided by the total time ([Supplementary Figure S2](#)) (29). Other than the LD, the Lac_{TW} was calculated using the actually measured lactate values.

Study Outcomes

The primary outcome was survival within 30 days after hospital admission or survival until discharged from the hospital.

Statistical Analysis

All data were collected anonymously using Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA) and were analyzed using XLSTAT Free (Addinsoft, Paris, France) and DataGraph 4.2.1 (Visual Data Tools, Inc.). The descriptive statistics included numbers and percentage, mean value \pm standard deviation, median, minimal, and maximal values. The Mann-Whitney U test, χ^2 test,

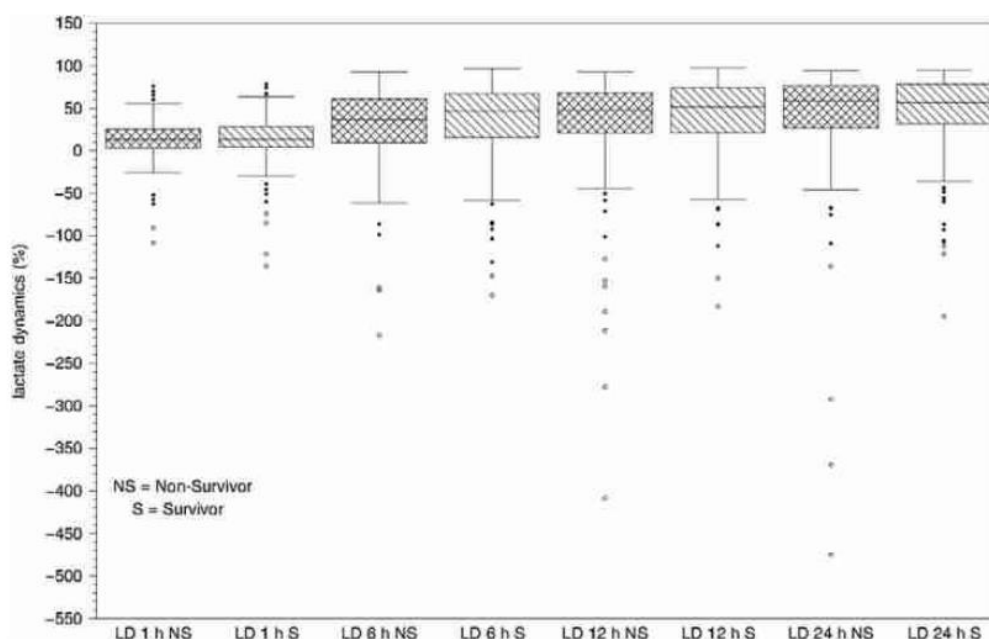


Figure 4. Lactate dynamics (LD) at 1, 6, 12, and 24 h after admission for survivors (S) vs. non-survivors (NS) (entire cohort).

Table 2. Admission Lactate, Time Weighted Average Lactate, and Lactate Dynamics at 1, 6, 12, and 24 h After Admission for All Patients, for All Patients Without Cardiopulmonary Resuscitation, and for All Patients With Out-of-Hospital or In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation

Variable	Total	Non-Survivor	Survivor	<i>p</i> Value
All patients				
Patients, n	392	113	279	
Admission lactate, mmol/L				
Mean \pm SD	4.84 \pm 4.85	6.63 \pm 6.13	4.11 \pm 4.01	<0.01
Median (range)	2.9 (0.4–27.0)	4.2 (0.5–27.0)	2.6 (0.4–27.0)	
Lac _{TW} , mmol/L				
Mean \pm SD	2.4 \pm 3.1	4.1 \pm 4.8	1.8 \pm 1.7	<0.01
Median (range)	1.5 (0.4–26.0)	2.0 (0.6–26.0)	1.4 (0.4–22.3)	
LD, %, mean \pm SD				
1 h after admission	14.4 \pm 25.1	12.6 \pm 26.9	15.1 \pm 24.4	0.542
6 h after admission	34.2 \pm 46.1	26.8 \pm 53.0	37.0 \pm 42.8	0.114
12 h after admission	37.4 \pm 56.7	23.9 \pm 81.8	42.3 \pm 43.1	0.257
24 h after admission	42.3 \pm 62.2	30.8 \pm 92.1	46.8 \pm 44.5	0.703
Patients without CPR				
Patients, n	323	74	249	
Admission lactate, mmol/L				
Mean \pm SD	3.9 \pm 3.9	4.4 \pm 4.7	3.8 \pm 3.7	0.527
Median (range)	2.5 (0.4–27.0)	2.7 (0.5–24.0)	2.5 (0.4–27.0)	
Lac _{TW} , mmol/L				
Mean \pm SD	1.9 \pm 2.1	2.6 \pm 3.0	1.7 \pm 1.6	<0.01
Median (range)	1.4 (0.4–22.3)	1.5 (0.6–17.1)	1.3 (0.4–22.3)	
LD, %, mean \pm SD				
1 h after admission	14.1 \pm 24.5	10.8 \pm 27.7	15.1 \pm 23.4	0.258
6 h after admission	32.7 \pm 46.8	20.3 \pm 58.2	36.4 \pm 42.3	0.042
12 h after admission	35.4 \pm 57.4	16.4 \pm 86.7	40.8 \pm 44.0	0.053
24 h after admission	39.5 \pm 61.1	24.1 \pm 91.4	44.6 \pm 46.1	0.205
Only patients with out-of-hospital or in-hospital CPR				
Patients, n	69	39	30	
Admission lactate, mmol/L				
Mean \pm SD	9.1 \pm 6.3	10.9 \pm 6.3	6.7 \pm 5.4	<0.01
Median (range)	8.8 (0.7–27.0)	10.8 (1.2–27.0)	4.9 (0.7–20.0)	
Lac _{TW} , mmol/L				
Mean \pm SD	5.0 \pm 5.2	6.9 \pm 6.1	2.5 \pm 1.6	<0.01
Median (range)	2.9 (0.6–26.0)	4.1 (1.1–26.0)	2.0 (0.6–7.3)	
LD, %, mean \pm SD				
1 h after admission	15.6 \pm 27.9	15.9 \pm 25.1	15.2 \pm 31.2	0.966
6 h after admission	41.7 \pm 41.3	41.0 \pm 35.5	42.5 \pm 46.8	0.667
12 h after admission	48.5 \pm 51.9	41.7 \pm 65.4	55.3 \pm 31.7	0.877
24 h after admission	56.0 \pm 65.7	48.6 \pm 91.9	62.3 \pm 26.7	0.787

CPR = cardiopulmonary resuscitation; Lac_{TW} = time weighted average lactate; LD = lactate dynamics; SD = standard deviation.

or Student's *t*-test were used for statistical comparisons at a significance level of *p* < 0.05. As this study was intended for hypothesis formation, correction for multiple testing was not required.

RESULTS

A total of 34,303 patients were admitted to the ED during the 12-month study period of the OBSERvE study (1). There were 13,229 patients excluded from the OBSERvE study due to trauma as the main diagnosis, including 592 patients treated in the resuscitation area due to major trauma. Of the remaining 21,074 patients, 537 (2.54%) non-trauma critically ill patients were admitted to the ED. Five patients were excluded from the OBSERvE study due to missing data (1). Of the remaining 532 patients, 138

patients were excluded due to having only a single lactate measurement (at hospital admission; *n* = 60), missing data (*n* = 20), no ICU admission (*n* = 32) or due to primary palliative care (*n* = 26). Finally, the lactate data from 392 patients were analyzed in the OBSERvE-Lactate study (Figure 1). Patient characteristics for all included patients, survivors, and non-survivors are shown in Table 1. There were significant differences in age, mechanical ventilation rate, and catecholamine requirement between survivors and non-survivors, but not in sex, ICU stay, or blood pressure at admission.

Admission Lactate, Lac_{TW}, and LD

Higher admission lactate levels (Figure 2, Supplementary Figure S3) as well as higher Lac_{TW} levels (Figure 3) were

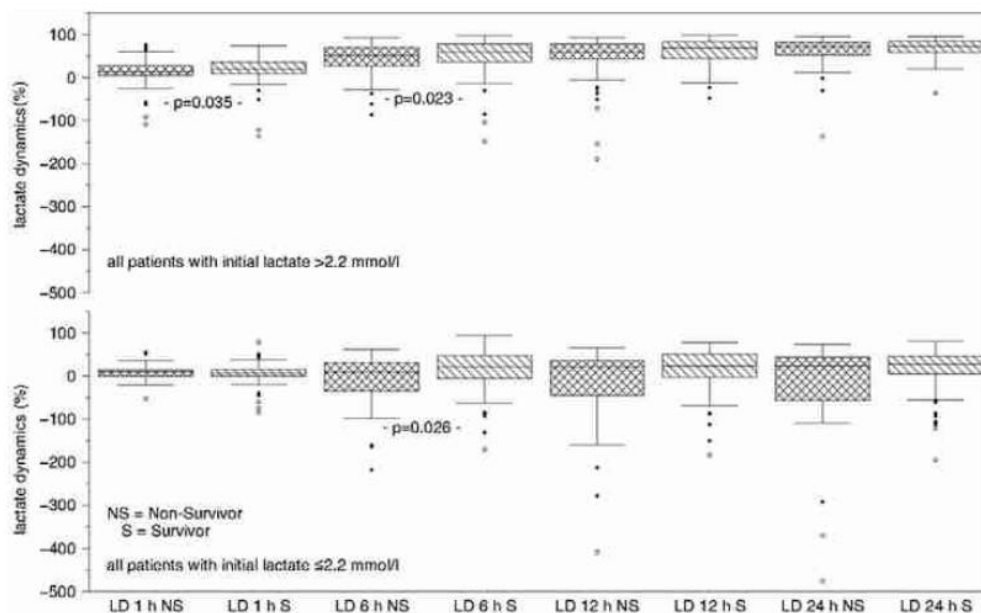


Figure 5. Lactate dynamics (LD) for patients with lactate at admission >2.2 mmol/L and ≤ 2.2 mmol/L at 1, 6, 12, and 24 h after admission for survivors and non-survivors. Statistical differences between survivors and nonsurvivors were observed for admission lactate < 2.2 mmol/L for 1 and 6 h after admission.

associated with a higher 30-day mortality. Especially, admission lactate levels > 8.1 mmol/L were associated with almost a doubling in mortality. Considering all patients, no significant difference for the LD between survivors and non-survivors was found at any time (Figure 4). After excluding patients with out-of-hospital or in-hospital cardiac arrest in the resuscitation room, admission lactate between survivors and non-survivors did not differ. Lac_{TW} did differ between survivors and

non-survivors, and LD between survivors and non-survivors differed only 6 h after admission (Table 2).

For patients with admission lactate levels above the upper limit of normal (>2.2 mmol/L), we found significant differences between survivors and non-survivors in the early LD at 1 and 6 h and significant differences in the Lac_{TW} . These findings were different from those of patients with admission lactate levels ≤ 2.2 mmol/L, where we found significant differences between survivors

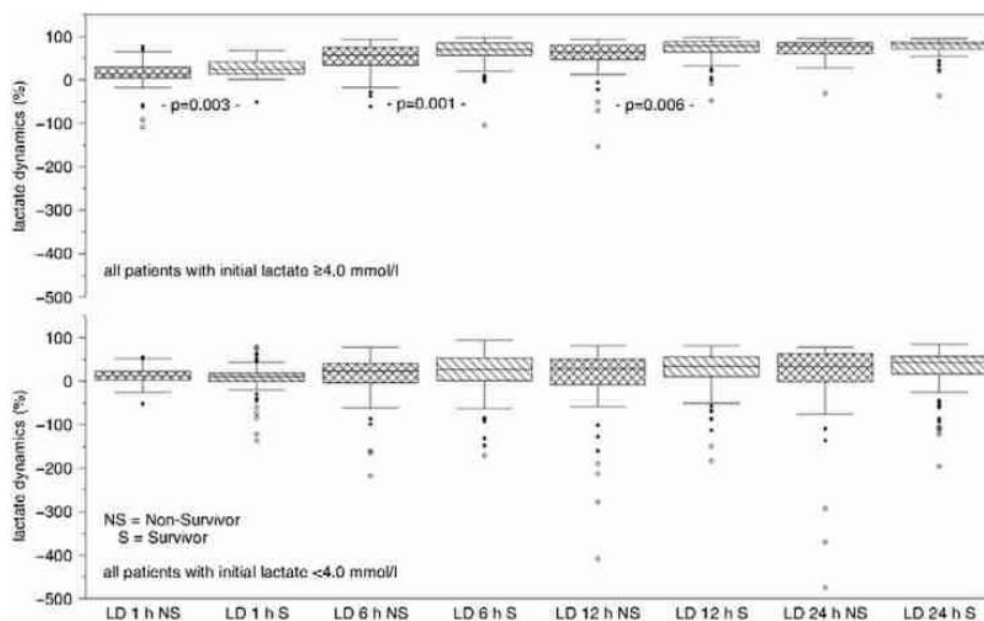


Figure 6. Lactate dynamics (LD) for patients with lactate at admission ≥ 4.0 mmol/L and < 4.0 mmol/L at 1, 6, 12 and 24 h after admission for survivors (S) vs. non-survivors (NS). Statistical differences between survivors and non-survivors were observed for admission lactate ≥ 4.0 mmol/L at 1, 6, and 12 h after admission.

and non-survivors only at 6 h and in Lac_{TW} (Figure 5). Considering patients with higher lactate levels at admission (≥ 4.0 mmol/L), we observed significant differences in the LD between survivors and non-survivors at 1, 6, and 12 h but not 24 h after admission as well as in Lac_{TW} (Figure 6).

DISCUSSION

In this retrospective analysis of data from the OBSERvE study, lactate levels at admission as well as a slow LD and a high Lac_{TW} within the first 24 h have been associated with an increased risk of death (1). We wanted to know whether lactate parameters can help clinicians identify critically ill patients with a higher risk of death.

Recently, numerous studies investigated lactate and its dynamic as a potential predictive parameter for mortality focusing on very specific patient populations, for example, patients after cardiac arrest, patients after cardiac surgery, trauma patients, children, or sepsis patients (5–12,15,20,21,23–27,33,34). Vincent et al. systematically reviewed 96 of such studies to evaluate the value of blood lactate kinetics in critically ill patients (28). Most of these studies with highly selected patient cohorts concluded that high admission lactate and high lactate during in-hospital course are consistently associated with poor clinical outcomes. So it was shown that the initial measurement of lactate in the ED can help to stratify risk of death. In unselected patient groups, a limit of 2.7 mmol/L was suggested (35,36). Consecutively, fast decreasing lactate levels were associated with improved outcomes. In line with these studies, our findings have confirmed these results in unselected non-traumatic critically ill patients with initial hyperlactatemia, above the upper level of normal (>2.2 mmol/L) for admission lactate, Lac_{TW} and LD 1 h and 6 h after admission and also for patients with higher hyperlactatemia (≥ 4.0 mmol/L) for admission lactate, Lac_{TW} and LD 1, 6, and 12 h after admission. Considering the 69 cardiac arrest patients of our study cohort, we saw differences between survivors and non-survivors in admission lactate and Lac_{TW} ; however, in contrast to the abovementioned studies, no difference in LD.

Although the term *lactate clearance* is incorrect because the dynamic changes in blood lactate levels are the result of both production and elimination, many studies have used this term to describe decreasing blood lactate levels during the hospital course (28). We avoid the term *clearance* due to aforementioned reasons and use the term *lactate dynamics* instead, as suggested by Vincent et al. (28).

The definition of LD and the time points of measurement vary across the studies. For example, LD has been defined as the percentage change in the first 12 or 24 h

or as the normalization of lactate levels within 6 hours, which makes cross-study comparisons difficult (29,37,38).

A point-of-care blood gas analysis including lactate was carried out in every patient in our cohort early after admission, as well as throughout the course of treatment according to medical need. Therefore, evaluating admission lactate, Lac_{TW} , and LD based on available data did not increase costs of medical care. Moreover, the cost-effectiveness of early lactate testing has been shown for patients with suspected sepsis (39).

In contrast to previous studies, we investigated a very heterogeneous population. From our point of view, survival prediction of critically ill patients in the ED is very difficult. The results of the OBSERvE-Lactate study show that higher admission lactate levels were associated with mortality and confirmed the results of Casserly et al. (32). Furthermore, our results in an unselected patient group were in line with other investigations, which suggested that an admission lactate > 4 mmol/L is associated with higher mortality, as suggested by the recommendations of the Surviving Sepsis campaign (31). It should be kept in mind that admission lactate and glucose are major biomarkers according to the recommendation of the Surviving Sepsis Campaign (31). Interestingly, in line with Nichol et al., the Lac_{TW} showed significant differences between survivors and non-survivors over all considered subgroups in the OBSERvE-Lactate study (29). Restrictions were found due to the nature of the emergency setting because we investigated the data of patients with a high variability of diseases in our ED. While studies in selected patient populations found a high association between LD and outcome, we could confirm this only at 1 and 6 h in patients with an admission lactate > 2.2 mmol/L, and additionally at 12 h for patients with an admission lactate of 4.0 mmol/L or higher. The death of patients within the first 24 h may explain the observation that earlier LDs differ more than the late ones.

Limitations

One limitation is the retrospective nature of the study design. To our knowledge, there is no validated institutional guideline for repeated lactate measurements during the in-hospital course. Therefore, a software solution to interpolate the available data sets had to be developed. Indeed, natural processes do not follow linear courses. But in a small pilot study on patients with a high frequency of lactate measurements, we validated our regression model and found the approximations to be sufficiently accurate (data not shown). This method assumes a linear course of the blood lactate between the measured values (Supplementary Figure S1). A prospective evaluation with the measurement of lactate at defined

time points (e.g., every 2 h) would be more valuable. The number of almost 400 individuals gives us the possibility to reduce the weakness of this study design. Yet, obviously, a cohort of 10-fold the number of patients would be more valuable. We included arterial as well as venous blood samples in our analyses because previous investigations showed close agreement between these sampling conditions (40–42). Also, we used univariate analysis throughout this study, a decision made consciously to focus on LD.

CONCLUSIONS

In unselected, non-trauma, critically ill ED patients initially requiring treatment in a resuscitation room setting of an ED, admission lactate and dynamic lactate parameters may predict 30-day mortality; especially in patients with high initial hyperlactatemia. If these findings can be confirmed in a prospective study with a larger patient population, this might give clinicians an additional tool for risk evaluation and therapeutic strategizing.

Acknowledgments—We would like to express our gratitude to the medical and nursing personnel of the ED and ICUs of the University Hospital of Leipzig, Germany, for their continued support.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Data can be found at <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.033>.

REFERENCES

- Bernhard M, Döll S, Hartwig T, et al. Resuscitation room management of critically ill non-traumatic-patients in a German emergency department (OBSERvE-Study): OBSERvE. *Eur J Emerg Med* 2018;25:e9–17.
- Bernhard M, Ramshorn-Zimmer A, Hartwig T, et al. Management of critically ill patients in the resuscitation room. Different than for trauma? *Anaesthesist* 2014;63:144–53.
- Fischer M, Kehrberger E, Marung H, et al. The 2016 consensus document on emergency care for the general public during the pre-hospital phase and at the hospital. *Notfall Rettungsmed* 2016;19:387–95.
- Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:267–72.
- Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcomes in patients with postcardiac arrest syndrome: a prospective, multicenter observational study (SOS-KANTO 2012 Study). *Crit Care Med* 2017;45:e559–66.
- Lee TR, Kang MJ, Cha WC, et al. Better lactate clearance associated with good neurologic outcome in survivors who treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2013;17:R260.
- Donnino MW, Andersen LW, Giberson T, et al. Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:1804–11.
- Williams TA, Martin R, Celenza A, et al. Use of serum lactate levels to predict survival for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Emerg Med Australas* 2016;28:171–8.
- Andersen LW. Lactate elevation during and after major cardiac surgery in adults: a review of etiology, prognostic value, and management. *Anesth Analg* 2017;125:743–52.
- Evans AS, Levin MA, Lin H-M, et al. Prognostic value of hyperlactatemia and lactate clearance after mitral valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;32:636–43.
- Lenkin PI, Smetkin AA, Hussain A, et al. continuous monitoring of lactate using intravascular microdialysis in high-risk cardiac surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:37–44.
- Corrêa TD, Pereira AJ, Brandt S, et al. Time course of blood lactate levels, inflammation, and mitochondrial function in experimental sepsis. *Crit Care* 2017;21:105.
- Siregar ES, Purnama A, Rudiman R. Lactate clearance: predictor for mortality and therapeutic response on severe sepsis patient. *Bali Med J* 2016;5:292–4.
- Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruination. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:271.
- Moran JL, Santamaria J. Reconsidering lactate as a sepsis risk biomarker. *PLoS One* 2017;12:e0185320.
- Junhasavasdikul D, Theerawit P, Ingsathit A, Kiatboonsri S. Lactate and combined parameters for triaging sepsis patients into intensive care facilities. *J Crit Care* 2016;33:71–7.
- Lee YK, Hwang SY, Shin TG, Jo JJ, Suh GY, Jeon K. Prognostic value of lactate and central venous oxygen saturation after early resuscitation in sepsis patients. *PLoS One* 2016;11:e0153305.
- Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 2016;36:43–8.
- Wittayachamnankul B, Chentanakij B, Sruamsiri K, Chattipakorn N. The role of central venous oxygen saturation, blood lactate, and central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference as a goal and prognosis of sepsis treatment. *J Crit Care* 2016;36:223–9.
- Zhou X, Liu D, Su L, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2017;21:33.
- Gomez H, Kellum JA. Lactate in sepsis. *JAMA* 2015;313:194–5.
- Gu W-J, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015;41:1862–3.
- Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, Narayan M, Scalea TM, Hirshon JM. Failure to clear elevated lactate predicts 24-hour mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79:580–5.
- Guyette FX, Meier EN, Newgard C, et al. A comparison of prehospital lactate and systolic blood pressure for predicting the need for resuscitative care in trauma transported by ground. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:600–6.
- Okello M, Makobore P, Wangoda R, Upoki A, Galukande M. Serum lactate as a predictor of early outcomes among trauma patients in Uganda. *Int J Emerg Med* 2014;7:20.
- Jones AE. Lactate clearance in the acutely traumatized patient. *Anesthesiology* 2012;117:1162–4.
- Choudhary R, Sitaraman S, Choudhary A. Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *J Emerg Trauma Shock* 2017;10:55–9.
- Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto LJR, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:257.
- Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:R242.

30. Toffaletti J, Hammes ME, Gray R, Lineberry B, Abrams B. Lactate measured in diluted and undiluted whole blood and plasma: comparison of methods and effect of hematocrit. *Clin Chem* 1992;38: 2430–4.
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486–552.
32. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Med* 2015;43: 567–73.
33. Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, et al. Comprehensive interpretation of central venous oxygen saturation and blood lactate levels during resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Shock* 2016;45:4–9.
34. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015;33:167–72.
35. Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25:69.
36. Park YJ, Kim DH, Kim SC, et al. Serum lactate upon emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in an unselected population. *PLoS One* 2018;13:e0190519.
37. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2015;42:202–10.
38. van Beest PA, Brander L, Jansen SP, Rommes JH, Kuiper MA, Spronk PE. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2013;3:6.
39. Ward MJ, Self WH, Singer A, Lazar D, Pines JM. Cost-effectiveness analysis of early point-of-care lactate testing in the emergency department. *J Crit Care* 2016;36:69–75.
40. Middleton P, Kelly A-M, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* 2006;23:622–4.
41. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The correlation between arterial lactate and venous lactate in patients with sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2018;33:116–20.
42. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med* 1996;3: 730–3.

ARTICLE SUMMARY

1. Why is this topic important?

Various previous studies showed that blood lactate levels and its dynamics are able to predict survival. But these studies investigated highly selected patient cohorts.

2. What does this study attempt to show?

We wanted to know whether early dynamic lactate parameters are also able to identify a higher risk of death in critically ill non-traumatic patients who presented in the resuscitation room without selecting them by symptoms or diseases. We developed a software solution to handle the differences in the time-points of measurements because the measurements followed no protocol but the clinical course.

3. What are the key findings?

In our non-selected patient cohort, the admission lactate and the time weighted average lactate differed between survivors and non-survivors.

4. How is patient care impacted?

As part of the blood gas analysis, serial lactate values are available for almost every critical ill patient. So the admission lactate level as well as calculated lactate dynamics can be used to evaluate critical ill non-traumatic patients who presented in the resuscitation room.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Laktatdynamik bei kritisch kranken Schockraumpatienten

eingereicht von

Andre Kramer

angefertigt in

Zentrale Notfallaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig

betreut von

PD Dr. med. habil. Michael Bernhard

Professor Dr. med. André Gries

Monat und Jahr der Einreichung:

November 2019

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob dynamische Laktatparameter eine Vorhersage auf das spätere Überleben von kritisch kranken nicht-traumatologischen Schockraumpatienten erlauben. Die Hypothese war, dass man anhand der Laktatdynamik Notfallpatienten mit einem höheren Risiko zu Versterben identifizieren kann. Zahlreiche bereits veröffentlichte Studien legen eine solche Vorhersagekraft für sehr selektionierte Patientenkollektive nahe. In der OBSERvE-Laktat-Studie [1] wurde nun erstmals ein nicht-selektioniertes Patientenkollektiv von nicht-traumatologischen Schockraumpatienten betrachtet.

Während des Erhebungszeitraumes von 365 Tagen wurden 34.303 Patienten in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Leipzig behandelt. Davon hatten 13.229 Patienten führend ein Trauma als Aufnahmegrund, 592 von ihnen wurden im traumatologischen Schockraum behandelt. Von den verbleibenden 21.074 mussten 532 kritisch kranke nicht-traumatologischen Patienten im sog. konservativen Schockraum behandelt werden. Es konnten retrospektiv die Daten von 392 Patienten ausgewertet werden. Aus diesem Patientenkollektiv überlebten 279 (71%) bis Krankenhausentlassung bzw. 30 Tage. Die Laktatwerte bei Aufnahme unterschieden sich signifikant zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten, insbesondere ein initiales Serumlaktat über 8,1 mmol/l ging nahezu eine Verdoppelung der Sterberate einher. Ebenso gab es signifikante Unterschiede beim zeitgewichteten Durchschnittslaktat. Dagegen waren die Unterschiede in der Laktatdynamik zu keinem der untersuchten Zeitpunkte 1, 6, 12 und 24 h nach Krankenhausaufnahme signifikant.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass nach Ausschluss der reanimierten Patienten kein signifikanter Unterschied im Aufnahmelaktat bestand, aber signifikante Unterschiede beim zeitgewichteten Durchschnittslaktat (Lac_{TW}) sowie der Laktatdynamik (LD) 6 Stunden nach Aufnahme dokumentiert werden konnten. Bei Patienten mit initialer Hyperlaktatämie unterschied sich die Laktatdynamik nach 1 und 6 Stunden sowie die Lac_{TW} zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Bei Patienten ohne initiale Hyperlaktatämie fanden sich signifikante Unterschiede ebenfalls in der Lac_{TW} und der LD nach 6 Stunden. Patienten mit initial schwerer Hyperlaktatämie wiesen signifikante Unterschiede in der LD nach 1, 6, und 12 Stunden sowie der Lac_{TW} auf.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung zeigt, dass in dem vorliegenden Studiensetting mit einem sehr heterogenen Patientenspektrum die Laktatdynamik nur eine eingeschränkte Aussagekraft auf das spätere Überleben hatte. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Arbeiten mit hochselektionierten Patientenkollektiven, die an dieser Stelle eine höhere Aussagekraft feststellen konnten [46–51]. Der zeitgewichtete Durchschnittslaktatwert zeigte im Einklang mit der Literatur [46] als zweiter untersuchter dynamischer Parameter, im gesamten Patientenkollektiv und auch in allen Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen Patienten die 30 Tage bzw. bis Krankenhausentlassung überlebten und jenen, die im Verlauf verstarben. Ebenso bestätigte sich der mögliche prädiktive Wert der initialen Blutlaktatkonzentration bei Aufnahme, der auch in anderen Untersuchungen erkannt wurde [2, 59, 60, 60–63]. Einschränkend gelten unsere Ergebnisse nur für die in unserer Studie eingeschlossenen Patienten und nicht für diejenigen mit gleichem Krankheitsbild die unter Umgehung des Schockraums direkt einer weiteren innerklinischen Versorgungsstruktur zugeführt wurden (z.B. Direkte Zuführung eines Patienten zum Herzkatheterlabor).

Bei unselektionierten nicht-traumatologischen Schockraumpatienten können dynamische Laktatparameter also helfen, die 30-Tages-Mortalität abzuschätzen. Insbesondere Patienten mit

hohen Werten bei Schocktraumaaufnahme scheinen ein deutlich erhöhtes Risiko aufzuweisen. Damit Laktat und dessen dynamische Entwicklung im frühen klinischen Verlauf als weiteres wertvolles Instrument zur Identifikation kritisch kranker Patienten mit hohem Risiko zu Versterben einen Weg in die klinische Routine findet, fehlt für dynamische Laktatparameter noch der positive Nachweis in großen prospektiven Erhebungen an nicht-selektionierten Patientengruppen. Falls dieser Nachweis gelingt, steht dem Kliniker ein Werkzeug zur Verfügung, das unproblematisch und ohne wesentliche Mehrkosten die Patientenversorgung in Akut- und Intensivtherapie weiter optimieren kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Kramer A, Urban N, Döll S, Hartwig T, Yahiaoui-Doktor M, Burkhardt R, Petros S, Gries A, Bernhard M (2019) Early Lactate Dynamics in Critically Ill Non-Traumatic Patients in a Resuscitation Room of a German Emergency Department (OBSERvE-Lactate-Study). *The Journal of emergency medicine* 56(2):135–144
2. Bernhard M, Döll S, Hartwig T, Ramshorn-Zimmer A, Yahiaoui-Doktor M, Weidhase L, Petros S, Gries A (2018) Resuscitation room management of critically ill nontraumatic patients in a German emergency department (OBSERvE-study). *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 25(4):e9-e17
3. Kompanje EJO1, Jansen TC1, van der Hoven B1, Bakker J1 (2007) The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med* 33(11):1967–1971
4. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC (2013) Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 3:12
5. Georg Löffler, Matthias Müller (2014) Glucose – Schlüsselmolekül des Kohlenhydratstoffwechsels. In: Heinrich PC; Müller M; Graeve L (eds) *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 183–198
6. Joachim Rassow (2012) Abbau der Kohlenhydrate zu Pyruvat bzw. Lactat. In: Rassow J; Hauser K; Netzer R; Deutzmann R (eds) *Biochemie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 70–96
7. Löffler G (2008) *Basiswissen Biochemie: Mit Pathobiochemie*, 7th edn.; Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
8. Leverve XM (1999) Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2(2):165–169
9. Brooks GA (2002) Lactate shuttles in Nature. *Biochem. Soc. Trans.* 30(2):258–264
10. Hans Günther Wahl (2009) Kohlenhydratstoffwechsel. In: Renz H (ed) *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*; de Gruyter, Berlin, pp 3–30
11. Renz H (ed) (2009) *Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*; de Gruyter, Berlin

12. Thomas L (2012) Lactat. In: Thomas L (ed) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8th edn.; Th-Books Verl.-Ges, Frankfurt/Main, pp 336–349
13. Cain SM (1965) Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *The American journal of physiology* 209(3):604–610
14. Bakker J, Vincent J-L (1991) The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 6(3):152–159
15. Friedman G, Backer D de, Shahla M, Vincent JL (1998) Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 24(2):118–123
16. Zhang H, Vincent JL (1993) Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circulatory shock* 40(3):168–176
17. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet (London, England)* 354(9177):505–508
18. McCarter, Evans, Luchette, Friend, James, Davis, Frame (2000) Concurrent reduction of glycogenolysis, glycolysis, and $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ pump activity after hemorrhagic shock. *Current surgery* 57(6):639
19. Luchette FA, Friend LA, Brown CC, Upputuri RK, James JH (1998) Increased skeletal muscle Na^{+} , K^{+} -ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 44(5):796-801; discussion 801-3
20. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S (2008) Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 30(4):417–421
21. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert P-E (2005) Relation between muscle $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet (London, England)* 365(9462):871–875
22. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet (London, England)* 360(9328):219–223
23. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR (2002) Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 30(2):276–284

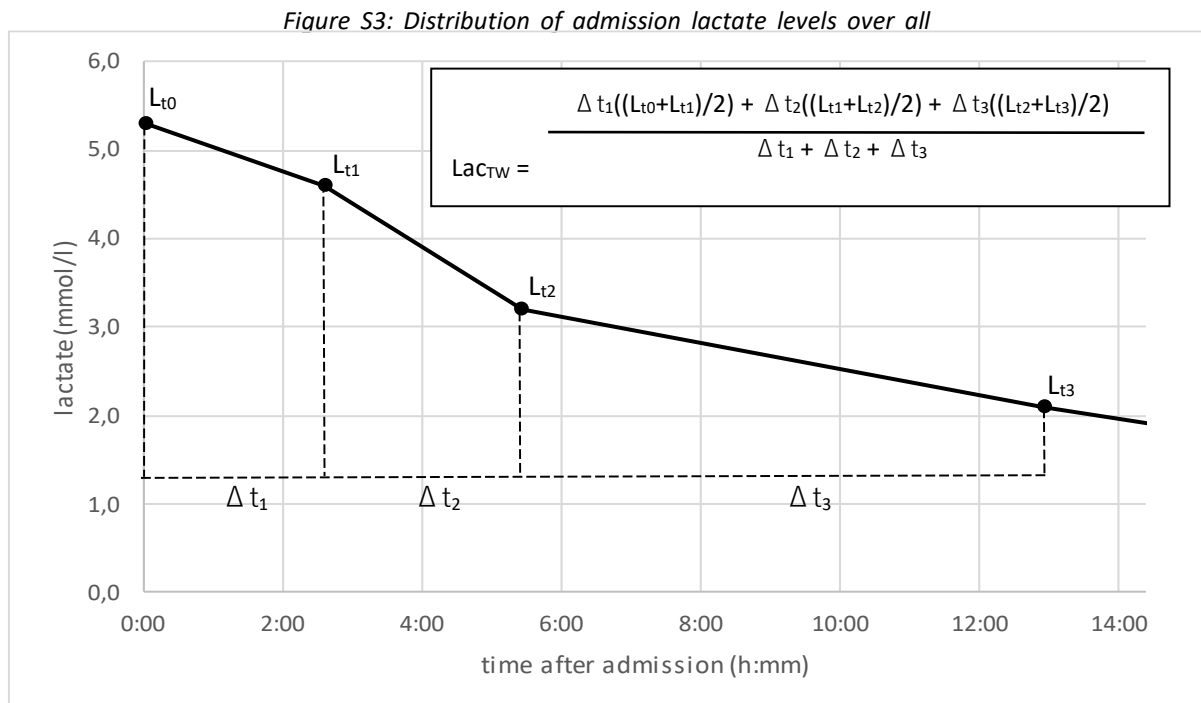
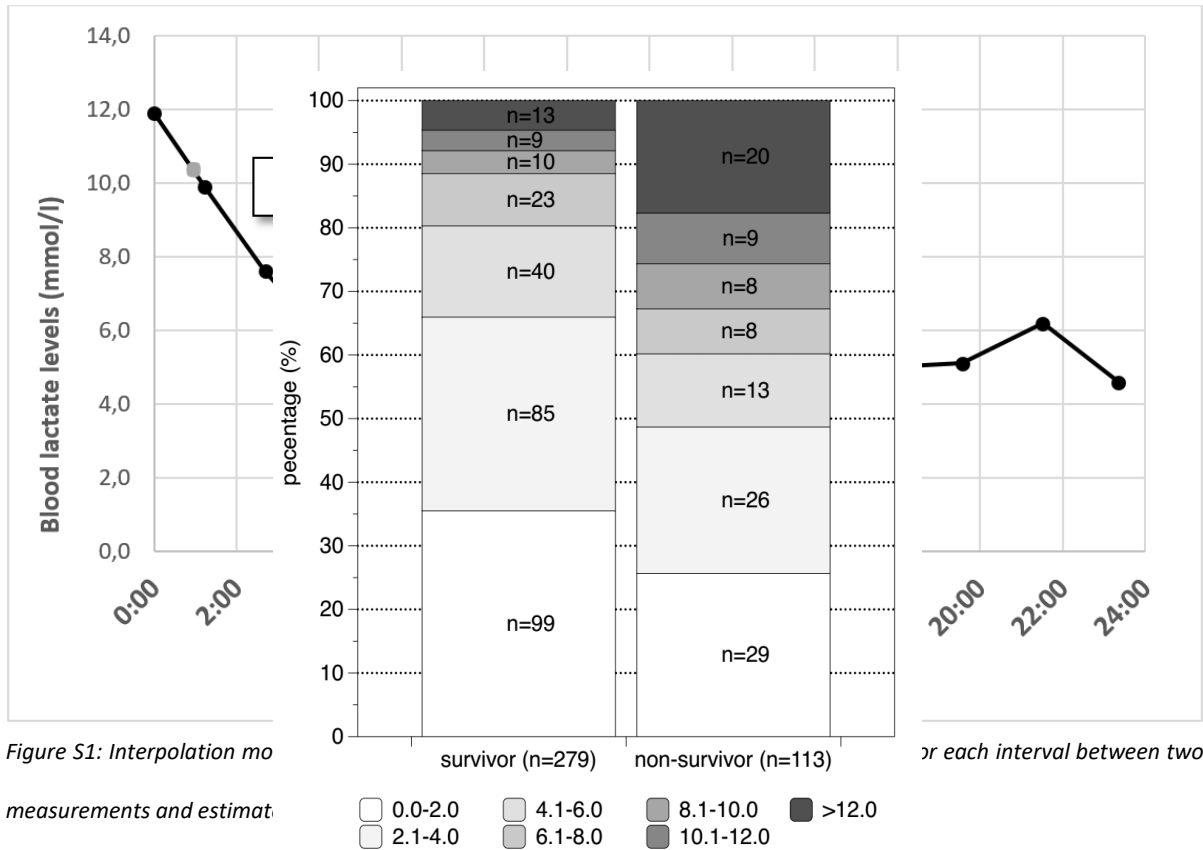
24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
25. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 46(6):997–1000
26. Briegel J, Möhnle P (2019) Surviving Sepsis Campaign Update 2018: das 1-h-Bundle. *Der Anaesthesist* 68(4):204–207
27. Marik PE, Bellomo R (2013) Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: A flawed paradigm. *OA Critical Care* 1(1)
28. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R (2014) Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 18(5):207
29. Richard Carden (2015) Lactate = LactHATE. <https://www.stemlynsblog.org/lactate-lacthate/>. Zuletzt geprüft am 10.03.2019
30. Contenti J, Occelli C, Corraze H, Lemoël F, Levraut J (2015) Long-Term β -Blocker Therapy Decreases Blood Lactate Concentration in Severely Septic Patients. *Crit Care Med* 43(12):2616–2622
31. Dezman ZDW, Comer AC, Narayan M, Scalea TM, Hirshon JM, Smith GS (2016) Alcohol consumption decreases lactate clearance in acutely injured patients. *Injury* 47(9):1908–1912
32. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, Narayan M, Scalea TM, Hirshon JM (2015) Failure to clear elevated lactate predicts 24-hour mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 79(4):580–585
33. Okello M, Makobore P, Wangoda R, Upoki A, Galukande M (2014) Serum lactate as a predictor of early outcomes among trauma patients in Uganda. *Int J Emerg Med* 7(1):20
34. Jones AE (2012) Lactate Clearance in the Acutely Traumatized Patient. *Anesthesiology* 117(6):1162–1164
35. Luchette FA, Friend LA, Brown CC, Upputuri RK, James JH (1998) Increased skeletal muscle Na⁺, K⁺-ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 44(5):796-801; discussion 801-3

36. Ward MJ, Self WH, Singer A, Lazar D, Pines JM (2016) Cost-effectiveness analysis of early point-of-care lactate testing in the emergency department. *J Crit Care* 36:69–75
37. Bundesrecht (2017) GOÄ - Ärzte-Gebührenordnung. https://research.wolterskluwer-online.de/node/csh-da-filter!3b506e8281ab17a0cfb14c81ab6b4924e990332d--WKDE_LTR_0000000520%25238b50e87cb8583785b60ab08dfbea3675?sourceDocumentId=59666676-2b39-3ee2-8ccc-a3e0dd8a0bf1&searchId=35685669. Zuletzt geprüft am 15.07.2019
38. Saugel B, Reese PC, Wagner JY, Buerke M, Huber W, Kluge S, Prondzinsky R (2018) Erweitertes hämodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin : Eine deutsche webbasierte Umfrage: Eine deutsche webbasierte Umfrage (Advanced hemodynamic monitoring in intensive care medicine : A German web-based survey study). *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 113(3):192–201
39. Middleton P, Kelly A-M, Brown J, Robertson M (2006) Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* 23(8):622–624
40. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y (2018) The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 33(2):116–120
41. Jousi M, Skrifvars MB, Nelskylä A, Ristagno G, Schramko A, Nurmi J (2019) Point-of-care laboratory analyses of intraosseous, arterial and central venous samples during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 137:124–132
42. Graham CA, Leung LY, Lo RS, Lee KH, Yeung CY, Chan SY, Cattermole GN, Hung KK (2019) Agreement between capillary and venous lactate in emergency department patients: prospective observational study. *BMJ Open* 9(4):e026109
43. Tymowski C de, Soussi S, Depret F, Legrand M (2017) On-line plasma lactate concentration monitoring in critically ill patients. *Crit Care* 21(1):151
44. Lenkin PI, Smetkin AA, Hussain A, Lenkin AI, Paromov KV, Ushakov AA, Krygina MM, Kuzkov VV, Kirov MY (2017) Continuous Monitoring of Lactate Using Intravascular Microdialysis in High-Risk Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31(1):37–44
45. Schierenbeck F, Nijsten MWN, Franco-Cereceda A, Liska J (2014) Introducing intravascular microdialysis for continuous lactate monitoring in patients undergoing cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care* 18(2):R56

46. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, Reade MC, Cooper DJ, Bellomo R (2011) Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 15(5):R242
47. Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto L, JR, Taccone FS (2016) The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 20(1):257
48. Bonizzoli M, Lazzeri C, Cianchi G, Boddi M, Cozzolino M, Di Valvasone S, Terenzi P, Batacchi S, Chiostrì M, Peris A (2017) Serial Lactate Measurements as a Prognostic Tool in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *The Annals of thoracic surgery* 103(3):812–818
49. Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, Hori S, Tamura T, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N (2017) Early Lactate Clearance Is Associated With Improved Outcomes in Patients With Postcardiac Arrest Syndrome: A Prospective, Multicenter Observational Study (SOS-KANTO 2012 Study). *Crit Care Med* 45(6):e559–e566
50. Wada T, Hagiwara A, Uemura T, Yahagi N, Kimura A (2016) Early lactate clearance for predicting active bleeding in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding: A retrospective study. *Internal and emergency medicine* 11(5):737–743
51. Aramburo A, Todd J, George EC, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Opoka RO, Engoru C, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Gibb DM, Babiker AG, Maitland K (2018) Lactate clearance as a prognostic marker of mortality in severely ill febrile children in East Africa. *BMC medicine* 16(1):37
52. Ferreruela M, Raurich JM, Ayestarán I, Llompарт-Pou JA (2017) Hyperlactatemia in ICU patients: Incidence, causes and associated mortality. *J Crit Care* 42:200–205
53. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, Backer DP de, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent J-L, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 45:486–552
54. Thomas-Rüddel DO, Bauer M (2017) Limited evidence to recommend lactate kinetics-guided therapy. *Crit Care* 21(1):167

55. Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R, Abou Dagher G (2017) Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25(1):69
56. Oedorf K, Day DE, Lior Y, Novack V, Sanchez LD, Wolfe RE, Kirkegaard H, Shapiro NI, Henning DJ (2017) Serum Lactate Predicts Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With and Without Infection. *The western journal of emergency medicine* 18(2):258–266
57. Park YJ, Kim DH, Kim SC, Kim TY, Kang C, Lee SH, Jeong JH, Lee SB, Lim D (2018) Serum lactate upon emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in an unselected population. *PloS one* 13(1):e0190519
58. Bernhard M, Ramshorn-Zimmer A, Hartwig T, Mende L, Helm M, Pega J, Gries A (2014) Management of critically ill patients in the resuscitation room. Different than for trauma? (Schockraummanagement kritisch erkrankter Patienten. Anders als beim Trauma?). *Anaesthesist* 63(2):144–153
59. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM (2015) Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Med* 43(3):567–573
60. Chen Y-X, Li C-S (2015) Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: A cohort study. *Thorax* 70(5):404–410
61. Ha TS, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Chung CR, Suh GY, Jeon K (2016) Lactate clearance and mortality in septic patients with hepatic dysfunction. *Am J Emerg Med* 34(6):1011–1015
62. El-Kersh K, Chaddha U, Sinha RS, Saad M, Guardiola J, Cavallazzi R (2015) Predictive Role of Admission Lactate Level in Critically Ill Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *The Journal of emergency medicine* 49(3):318–325
63. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S (2015) Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 42(2):202–210

7. Anlagen – Supplementmaterial der Originalpublikation



8. Darstellung des eigenen Beitrags

Diese Dissertation wurde in Form einer Publikationspromotion verfasst. Bei der zugrunde liegenden Publikation habe ich die ungeteilte Erstautorenschaft inne. Im Folgenden wird mein Beitrag dargestellt:

- aktive Mitarbeit an der Konzeption des Projektes
- maßgebliche Beteiligung an der Erstellung des Studienprotokolls und des Ethikantrages
- Literaturstudium
- Datenerhebung aus dem Klinikinformationssystem
- Konzeption des Softwaremodells in Zusammenarbeit mit dem Zweitautor
- Datenverarbeitung und statistische Analyse nach Beratung und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig
- Erstellung des Manuskriptes gemeinsam mit PD Dr. med. habil. Bernhard und den weiteren Ko-Autoren
- Durchführung des Revisionsprozesses gemeinsam mit PD Dr. med. habil. Bernhard

Nachfolgend wird durch den Promovenden, Andre Kramer, sowie durch mindestens die Hälfte der Mitautoren per Unterschrift bestätigt, dass Andre Kramer den o.g. wissenschaftlichen Beitrag an der Erstellung der zur Promotion genutzten Publikation geleistet hat.

 Andre Kramer	 Norman Urban
 Dr. med. Thomas Hartwig	 Maryam Yahiaoui-Doktor
 Prof. Dr. med. Ralph Burkhardt	 Prof. Dr. med. Sirak Petros
 Prof. Dr. med. André Gries	 PD Dr. med. habil. Michael Bernhard

9. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, den 20.11.2019



Andre Kramer